

Artigo de Revisão

Perturbação respiratória durante o sono em doença pulmonar obstrutiva crônica*

Respiratory disturbance during sleep in chronic obstructive pulmonary disease

ANA C. KRIEGER

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma condição freqüente e é hoje a quarta principal causa de mortes nos Estados Unidos. A prevalência de perturbação respiratória durante o sono, ou síndrome de superposição, como anteriormente denominada, ainda não foi determinada devido à publicação de relatos conflitantes. Esta condição deve continuar sendo investigada devido aos efeitos adversos causados por transtornos respiratórios relacionados ao sono em pacientes com doença pulmonar de base. Neste relato, discutiremos brevemente os mecanismos envolvidos na origem da perturbação respiratória durante o sono em doença pulmonar obstrutiva crônica e auxiliaremos o leitor a distinguir àqueles pacientes que se beneficiariam de uma avaliação do padrão do sono mais detalhada, com a discussão de tópicos de gerenciamento e opções de tratamento.

Chronic obstructive pulmonary disease is a prevalent condition and is currently the fourth leading cause of mortality in the US. The prevalence of respiratory disturbance during sleep, or overlap syndrome as it was commonly known in the past, is still undetermined as conflicting reports have been published. Because of the adverse effects of sleep-related respiratory impairment in patients with underlying pulmonary disease, this condition deserves further investigation. In this report, we will briefly discuss the mechanisms involved in generating respiratory disturbance during sleep in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and will guide the reader into distinguishing those patients who would benefit from a more detailed sleep evaluation, discussing management issues and treatment options.

J Bras Pneumol 2005; 31 (2): 162-72.

Descritores: DPOC. Apneia do Sono. Hipoxemia. Hipoventilacao. Distúrbio Respiratório do Sono.

Key words: COPD. Sleep disorder breathing. Sleep apnea. Hypoxemia. Hypoventilation

* Trabalho realizado no Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine New York University School of Medicine - New York, NY, EUA
Endereço para correspondência: Ana C. Krieger MD, 550 First Avenue, New York, NY USA 10016. E-mail: kriega01@gcrc.med.nyu.edu
Recebido para publicação, em 22/04/2003. Aprovado após revisão, em 25/06/2004.

INTRODUÇÃO

A fisiologia respiratória é consideravelmente diversa daquela durante a vigília. O controle respiratório, o funcionamento neuromuscular e a resistência das vias aéreas são alteradas durante o sono. Estas modificações fisiológicas não causam conseqüências significativas em pacientes saudáveis, mas podem ter impacto negativo na função respiratória de pacientes com doença pulmonar de base.

Há vários anos, relatos têm sido feitos sobre pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) com anormalidades respiratórias relacionadas com o sono. Há relatos na literatura sobre aumentos na pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2) desde o final da década de 1950^(1,2). Em 1962, Trask et al. relataram diminuições na saturação de oxigênio durante o sono⁽³⁾. Estes relatos foram posteriormente confirmados através de medições noturnas de gasometria arterial⁽⁴⁾. Outros estudos demonstraram, através de medições eletroencefalográficas, que episódios de hipoxemia e hipercapnia durante a noite estavam diretamente relacionados com períodos de sono REM (rapid eye movement)⁽⁵⁻⁷⁾. Connaughton et al. avaliaram 97 pacientes com DPOC através de oximetria noturna e encontraram uma relação significativa entre a média de saturação da oxihemoglobina medida durante a vigília e a média e o menor valor da saturação de oxigênio durante o sono ($p < 0.001$)⁽⁸⁾. Estes achados foram confirmados por Mulloy e Fletcher^(9,10). Os menores níveis de saturação de oxigênio noturna foram encontrados em pacientes que tinham hipoxemia diurna mais grave e maior duração de sono REM⁽⁸⁾. Além disso, o decréscimo da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial durante o sono foi mais pronunciada durante o esforço máximo e a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial em vigília (PaO_2) estava melhor correlacionada com a dessaturação noturna do que com a oximetria de esforço⁽⁹⁾. Devido à duração usual do sono, sugeriu-se que o estresse hipoxêmico relacionado ao sono afetaria o prognóstico dos pacientes de forma mais significativa do que os períodos limitados de atividade física na vida diária. Devemos salientar que isto nunca foi prospectivamente testado. Além disso, estudos nos quais houve suplementação noturna de oxigênio para pacientes com DPOC e dessaturação de oxigênio, apesar do nível de PaO_2 em vigília estar acima de 60 mmHg, não sugeriram benefício em termos da qualidade do sono e da mortalidade a longo prazo⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Em 19 pacientes estudados por Mulloy, houve dessaturação de oxigênio desproporcional em um subgrupo de

pacientes, indicando que outros mecanismos, como possivelmente desproporções da relação ventilação/perfusão e uma menor posição na curva de dissociação de hemoglobina, contribuíam para a dessaturação noturna de oxigênio em pacientes com DPOC⁽⁹⁾.

Pacientes com hipercapnia em vigília têm maior possibilidade de ter dessaturação noturna de oxigênio^(9,10,15,16). Entretanto, ainda é controverso se a PaCO_2 em vigília seja um preditor independente da dessaturação^(8,9,12,17). Há uma fraca relação entre a PaCO_2 diurna e o aumento na pressão expiratória final de CO_2 (PetCO_2) durante o sono, mas sem correlação significativa após a análise de regressões múltiplas⁽⁹⁾. Este fato sugere que a redução da ventilação durante o sono é crítica em todos os pacientes, independentemente da PaCO_2 , e é provavelmente causada pela retração do impulso respiratório durante o sono, interagindo com os níveis de base da ventilação.

PATOFISIOLOGIA

Diversos mecanismos têm sido indicados como causadores de alterações nos níveis noturnos dos gases arteriais em pacientes com DPOC. Entretanto, somente alguns poucos foram diretamente demonstrados. Parece que a hipoventilação noturna é a principal causa de hipoxemia durante o sono REM em pacientes com DPOC. Também foram implicados neste processo a redução da capacidade residual funcional (CRF) e transtornos na relação ventilação/perfusão, os quais podem ser exacerbados com a posição supina e o sono REM. Algumas outras condições, tais como a apnéia obstrutiva do sono (AOS), podem também ser encontradas num pequeno percentual de pacientes com DPOC e contribuem com anormalidades respiratórias relacionadas ao sono. Entretanto, elas não representam a anomalia primária nestes pacientes

a. Alterações no controle ventilatório: O controle ventilatório é alterado durante o sono, principalmente durante o estágio REM, resultando em uma menor resposta a estímulos químicos, mecânicos e corticais^(18,19). A relação entre a produção de CO_2 metabólico (controle metabólico) e ventilação é reduzida. A redução fisiológica na taxa metabólica basal durante o sono é concomitante a um decréscimo da ventilação minuto⁽²⁰⁾. O decréscimo da ventilação ocorre durante todos os estágios do sono e piora durante o sono REM, particularmente durante a fase REM, quando comparado à vigília⁽²¹⁻²³⁾. Em indivíduos normais, como resultado da queda da ventilação, a PaCO_2 sobe de 2 a 8 mmHg, a PaO_2 diminui de 3 a 10 mmHg e a saturação de oxigênio cai até menos de 2%⁽²⁴⁻²⁶⁾. Isto ocorre apesar do consumo

reduzido de oxigênio e da pequena produção de CO₂ durante o sono⁽²⁴⁾. Tanto os músculos respiratórios “clássicos”, responsáveis pela função de fole na respiração, quanto os músculos respiratórios das vias aéreas superiores, responsáveis pela manutenção da patência das vias aéreas, exibem uma resposta reduzida aos estímulos ventilatórios durante o sono⁽¹⁸⁾. Como resultado disto, a resistência das vias aéreas superiores aumenta. É importante lembrarmos que os músculos das vias aéreas superiores são responsáveis pela manutenção do tônus das vias aéreas superiores durante o sono (atividade tônica)⁽²¹⁻²³⁾ assim como por impedir que a faringe feche devido ao aumento da pressão negativa no lúmen causado pela contração do diafragma (atividade fásica). Durante o sono REM, há também uma dramática redução do tônus dos músculos intercostais e da atividade fásica. Isto está associado a uma pequena redução da atividade tônica do diafragma e, mais criticamente, a uma atividade fásica persistente^(18,19). Esta é a razão pela qual a função do diafragma é tão crítica no sono REM, visto que nenhum outro músculo respiratório é espontaneamente capaz de contribuir na manutenção da ventilação alveolar durante este período. A queda da atividade muscular parece ser um fator particularmente importante em pacientes com doenças respiratórias obstrutivas, nas quais os pulmões estão hiperinflados e o já achatado diafragma não pode contribuir tão eficientemente com a ventilação. Como o diafragma é o único músculo respiratório ativo durante o sono REM⁽²⁰⁾, a ventilação alveolar destes pacientes será fortemente afetada durante este período de sono. A irregularidade respiratória com respiração rápida e superficial durante o sono REM⁽²⁷⁾ também aumenta o espaço morto fisiológico nos pacientes com DPOC e, conseqüentemente, prejudica as trocas gasosas⁽²⁸⁻³¹⁾. Um outro importante fator contribuinte está relacionado com as respostas ventilatórias à hipóxia e à hiper carbria, que estão reduzidas durante o sono até em indivíduos normais, apresentando queda ainda maior durante o sono REM^(24,32-37). Os mecanismos ainda não foram esclarecidos mas tanto o aumento da resistência das vias aéreas quanto à redução da atividade dos neurônios medulares respiratórios durante o sono já foram relacionados como possíveis causas em alguns estudos^(21,22,38). Entretanto, a redução do impulso ventilatório associada à perda de estímulo de vigília parece ser um fator importante⁽³⁹⁾.

Resumindo, como foi anteriormente mencionado, a atividade tônica dos músculos intercostais não ocorre durante o sono REM mas a atividade fásica do diafragma

está preservada ou até aumentada, o que impede a ocorrência de hipoventilação durante o sono REM em indivíduos normais. Na DPOC, como o diafragma tem que trabalhar numa situação mecânica desfavorável, pode-se esperar a ocorrência de hipoventilação alveolar devido à ausência de atividade intercostal. Outros fatores adicionais que podem agravar esta mudança na ventilação serão discutidos adiante.

b. Alteração na Capacidade Funcional Residual (CFR):

Em indivíduos normais, a CFR diminui com a posição supina e há relatos de que a CFR diminui ainda mais durante os estágios de sono REM, provavelmente devido à atonia dos músculos intercostais^(30,39). Os dados disponíveis de medidas de pletismografia indutiva em pacientes com DPOC são contraditórios^(39,40) e sua validade tem sido questionada visto que a pletismografia não propicia medições adequadas dos volumes pulmonares durante o sono⁽⁴¹⁾. Dados obtidos com a pletismografia na posição horizontal durante o sono não REM em pacientes adultos com fibrose cística não apresentaram quedas da CFR significativas quando comparados com resultados durante a vigília⁽⁴²⁾. Uma redução no trabalho neuromuscular também foi confirmada por uma redução progressiva no volume corrente e ventilação minuto entre a vigília e o sono de ondas curtas nestes pacientes. A pressão de oclusão a 100 ms (P_{O-1}) foi também reduzida significativamente durante o sono não REM⁽⁴⁰⁾.

c. Alterações na relação ventilação/perfusão:

Desproporções da relação ventilação/perfusão tem sido usadas para explicar os transtornos nos gases arteriais durante o sono em pacientes com DPOC^(43,44). Vários estudos demonstraram que a SaO₂ noturna está relacionada com a PaO₂ diurna^(8,16,17). Isto sugere que a dessaturação noturna está relacionada à posição dos pacientes hipoxêmicos na porção mais inclinada da curva de oxihemoglobina. Entretanto, em alguns pacientes com DPOC com dessaturação noturna mais significativa, quedas maiores na PaO₂ do que a prevista de acordo com sua posição na curva de dissociação de oxihemoglobina foram observadas⁽⁹⁾. No mesmo estudo, os autores contestam o conceito de que a dessaturação ocorre completamente devido a uma queda na ventilação total, mostrando que um aumento semelhante da PetCO₂ ocorreu tanto em pacientes com pequenas e grandes dessaturadores. Assim, os autores acreditam que anormalidades nas trocas gasosas, tais como as alterações na relação ventilação/perfusão que ocorrem durante o sono, sejam uma causa da dessaturação excessiva⁽⁹⁾.

d. Síndromes da apnéia do sono associadas:

A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição comum na população em geral^(45,46). Assim, sua associação com uma outra doença freqüente como a DPOC é esperada. Numa ampla série de pacientes diagnosticados com AOS em um centro de estudos do sono, a freqüência média de doença pulmonar obstrutiva crônica concomitante, determinada por testes de função pulmonar, foi de 11%⁽⁴⁷⁾. Nestes pacientes, o padrão de dessaturação noturna foi diferente do esperado daqueles somente portadores de DPOC. A dessaturação estava espalhada durante a noite, com maiores quedas durante o sono REM. Entretanto, durante os períodos de sono REM, a apnéia obstrutiva não era comum e a hipoventilação sustentada foi considerada como o fator contribuinte mais importante^(44,47). Esta associação entre DPOC e AOS, resultando em tal padrão de dessaturação noturna, foi chamada de Síndrome de Superposição. Entretanto isto não significa que a prevalência da apnéia do sono em pacientes com DPOC seja maior do que na população em geral⁽⁴⁴⁾. Ainda não está claro até que ponto a maior resistência das vias aéreas vista na DPOC aumentaria o risco de se desenvolver a AOS.

AVALIAÇÃO CLÍNICA ESTUDOS DO PADRÃO DO SONO

A importância de estudos do padrão do sono em um grupo seletivo de pacientes com DPOC não pode ser exagerada, visto que há terapias para uma série de distúrbios que podem ser detectados. Como a polissonografia não pode ser efetuada em todos os pacientes com DPOC, é necessário que aqueles pacientes que podem ser beneficiados com estudos do padrão do sono sejam identificados. Ainda há muito debate sobre quais procedimentos diagnósticos do sono devam ser realizados, variando da polissonografia completa (incluindo o estadiamento do sono) a estudos utilizando técnicas simplificadas (por exemplo, oximetria e monitoração respiratória pela determinação do movimento torácico e abdominal). A maioria dos autores concorda que não somos capazes de distinguir os pacientes que desenvolverão dessaturação noturna a partir de características clínicas, medidas de função pulmonar diurna,^(10,12,17) ou medidas diurnas isoladas de PaO₂ ou SaO₂.

Fletcher et al. estabeleceram uma relação entre a saturação de oxigênio média durante a vigília e a menor saturação de oxigênio durante o sono, mas esta correlação não foi suficiente para ser preditiva no caso de pacientes individuais⁽¹⁰⁾. Além disso, as principais indicações da polissonografia noturna para

pacientes com DPOC são para aqueles casos com suspeita de hipoxemia noturna, incluindo aqueles com cor pulmonale inesperado e policitemia, apesar de níveis razoáveis de tensão de oxigênio diurna (p.ex. PaO₂ acima de 60 mmHg) e daqueles com suspeitas de terem tanto DPOC e AOS, que têm maior propensão para desenvolver hipertensão pulmonar e retenção de CO₂ em taxas maiores do que pacientes com somente uma das doenças⁽⁴⁷⁾. O monitoramento do padrão do sono noturno com propósito terapêutico, tais como a titulação de oxigênio noturno, a pressão positiva contínua de ar nas vias aéreas (CPAP) e a ventilação com pressão positiva não invasiva (NPPV) é também considerado importante. Além disso, este monitoramento pode ser uma ferramenta auxiliar da oximetria noturna, dando maiores informações quanto a alterações noturnas da ventilação.

a. Avaliando hipoxemia noturna: A definição de dessaturação noturna significativa ainda não foi bem estabelecida. Entretanto, as definições mais comumente utilizadas na literatura são: 1) valor maior do que 30% do tempo total gasto na cama abaixo de 90% de saturação de oxigênio, ou 2) uma queda na saturação de oxigênio abaixo de uma linha de base de 90% por mais do que 5 minutos, atingindo um nadir de 85% ou menos^(13,48). Em um estudo realizado por Connaughton⁽⁸⁾, 97 pacientes com DPOC foram observados após estudos do padrão do sono. Ele conseguiu demonstrar uma mortalidade maior significativa naqueles pacientes com os menores níveis de saturação de oxigênio durante o sono. Apesar disso, predições semelhantes puderam ser feitas através da análise dos níveis diurnos de oxigênio e da capacidade vital, e que foram associados a uma sobrevida reduzida após uma média de seguimento de 7 meses, independentemente do SaO₂ noturno. Baseado em análises posteriores, os dados da polissonografia ou oximetria não influenciaram o prognóstico mais do que a SaO₂ da vigília ou a função pulmonar diurna. Não está claro se a hipoxemia noturna *per se* é um fator de maior risco de morte em pacientes com DPOC sem hipoxemia diurna^(10,49). Diversos autores têm avaliado a dessaturação noturna como um fator prognóstico negativo na sobrevida destes pacientes. Entretanto, dados recentes de um ensaio multicêntrico europeu coordenado por Weitzenblum demonstraram que, em pacientes com PaO₂ diurna acima de 60 mmHg e dessaturação noturna muito mais severa do que geralmente considerada (> 30% do tempo de medição com SaO₂ menor que 90%), não houve alteração significativa na hemodinâmica pulmonar durante um período de seguimento de 2 anos e não houve nenhuma diferença em termos de alterações hemodinâmicas e

da taxa de sobrevivência durante o mesmo período de observação, quando comparado a pacientes com ou sem suplementação de oxigênio⁽⁵⁰⁾. Em pacientes com cor pulmonale e policitemia, apesar da tensão de oxigênio diurna adequada, estudos do padrão do sono podem revelar hipoventilação noturna, o que contribui para um pior prognóstico.

b. Avaliando a apnéia obstrutiva do sono associada:

Parece que a apnéia obstrutiva do sono pode ser facilmente diagnosticada através da avaliação clínica dos pacientes e pela investigação do histórico de roncos, sonolência diurna excessiva e apnéias presenciadas. A queixa de sonolência diurna excessiva (SDE) é o sintoma mais importante nos pacientes com AOS e pode ser o melhor indício da necessidade de estudos do padrão do sono em pacientes com DPOC. Entretanto, muitos dos questionários e instrumentos clínicos utilizados para evidenciar SDE e outros sintomas de AOS podem ser menos específicos para estes pacientes, pois a tosse e exacerbações noturnas das vias aéreas inferiores podem interromper o sono e contribuir para a sonolência diurna e fadiga. Além disso, a fadiga diurna também pode ser resultado da incapacidade da prática de exercícios devido à obstrução do fluxo aéreo e a limitações cardiopulmonares. Deveríamos lembrar que a SDE é comum durante a exacerbação diurna da insuficiência respiratória crônica devido à retenção aguda de CO₂ e acidose. Em condições estáveis, entretanto, a SDE pode ocorrer devido à fragmentação do sono. Foi demonstrado que a qualidade do sono diminui em pacientes com insuficiência respiratória obstrutiva crônica, caracterizada pela redução do tempo de sono total, uma redução dos estágios 3 e 4 do sono não REM e REM e fragmentação do sono^(14,51-53). Até agora, não há provas de que estudos do padrão do sono em pacientes que negam ter SDE originariam casos sem suspeita de AOS⁽⁸⁾. Orr et al. não demonstraram evidência de SDE em pacientes com DPOC conforme mensurado pelo Teste Múltiplo de Latência do Sono, a menos que houvesse a presença concomitante de AOS⁽⁵⁴⁾. Os médicos devem perguntar aos pacientes com DPOC sobre sintomas de AOS, e quando os sintomas forem esclarecidos, deve-se submetê-los à polissonografia ou ao estudo simplificado.

c. Avaliando intervenções terapêuticas: A oxigenoterapia noturna tem sido utilizada para o tratamento de pacientes com DPOC que apresentam hipoxemia diurna, mas ainda não é claro quanto oxigênio é necessário para superar dessaturações

noturnas. As recomendações atuais da American Thoracic Society são a prescrição de oxigenoterapia baseada nas necessidades diurnas, com um aumento de 1 l/min durante o sono e exercício naqueles pacientes que preenchem os requisitos para a suplementação de oxigênio⁽⁴⁹⁾. Entretanto, sua adequação ainda não foi testada^(12,17). Como anteriormente discutido, é difícil prever a ocorrência de hipoxemia noturna somente baseando-se na gasometria arterial em vigília. Idealmente, a prescrição de oxigenoterapia noturna deve ser calculada com base na severidade da dessaturação de oxigênio, o que será difícil sem médicos em plantão noturno. Em um estudo realizado por Plywaczewski et al., valores diurnos de PaO₂ inferiores a 65 mmHg combinados a valores de PaCO₂ acima de 45 mmHg foram os melhores indicadores de dessaturação noturna⁽⁵⁵⁾. Outras intervenções terapêuticas que necessitam de um estudo do padrão do sono estão relacionadas à iniciação ou acompanhamento do tratamento com pressão positiva contínua de ar nas vias aéreas e da ventilação com pressão positiva não invasiva. Pacientes com DPOC que necessitam destes procedimentos devem ser monitorados tendo por base um registro ótimo da oximetria noturna, do fluxo de ar e da pressão na máscara. O registro do estadiamento do sono *per se* não é sistematicamente necessário. O monitoramento durante a noite também documentará um nível adequado de ventilação noturna com uma quantidade limitada de efeitos colaterais (p.ex. vazamentos na máscara ou bucal). Estes vazamentos estão associados à ventilação ineficiente e a fragmentação induzida do sono⁽⁵⁶⁾. Quando estes são suprimidos, há uma melhora tanto na ventilação alveolar como na função diurna, com diminuição da morbidade⁽⁵⁷⁾. Devido às limitações do custo de uma polissonografia noturna em todos os casos, estudos menos complexos para a avaliação do fluxo aéreo e da saturação de oxigênio poderiam ser realizados, caso não haja nenhuma indicação para a realização de um estudo completo e não haja nenhum risco adicional para o paciente.

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

A consideração mais importante a ser feita no acompanhamento de pacientes com DPOC é a otimização do gerenciamento da doença de base. Intervenções terapêuticas adicionais direcionadas às anormalidades relacionadas ao sono são discutidas abaixo.

a. Oxigênio: Com o uso da suplementação com oxigênio, a saturação de oxigênio noturna melhora em

pacientes com DPOC^(15,58,59). Apesar disto, algumas pequenas quedas da saturação, especialmente durante o sono REM, podem persistir. Em um estudo, não houve uma tendência significativa na capacidade do oxigênio noturno em reduzir a frequência dos batimentos cardíacos ectópicos em pacientes com DPOC⁽⁶⁰⁾.

Visto que a utilização de oxigenoterapia a longo prazo tem sido até hoje a única intervenção capaz de reduzir a mortalidade nesta população^(61,62), poderíamos assumir que a queda da hipoxemia durante o sono é, pelo menos, um fator contribuinte na melhora da sobrevida. A concentração de oxigênio prescrita nestes estudos foi baseada nos valores de pressão parcial de oxigênio em sangue arterial durante a vigília. Outros estudos revelaram melhora na pressão arterial pulmonar sem variação na sobrevida em dois grupos de pacientes com DPOC sem hipoxemia ou hiper carbida diurnas, quando randomizados para receber oxigenoterapia noturna^(12,63). Dados mais recentes, entretanto, não conseguiram demonstrar tal efeito benéfico⁽⁵⁰⁾. Neste último estudo, os autores concluíram que a oxigenoterapia noturna não alterou a evolução da hemodinâmica pulmonar durante um período de seguimento por 2 anos e que ela não retardou a necessidade de oxigenoterapia crônica (uso de oxigênio > 15 h/dia). Além disso, a oxigenoterapia noturna não teve efeito na sobrevida, embora o número reduzido de mortes impeça qualquer conclusão mais definitiva.

Conseqüentemente, os autores sugerem que a prescrição de oxigenoterapia noturna isoladamente não seria provavelmente justificada nos casos de DPOC, e que os padrões internacionais atuais deveriam ser revistos⁽⁵⁰⁾. Partindo desta perspectiva, um outro estudo recente realizado pela rede francesa Antadir demonstrou que, numa extensa série com 7700 pacientes portadores de DPOC, cerca de 18% deles tinham uma PaO₂ estável acima de 60 mmHg. Além disso, não houve diferenças na sobrevida destes pacientes com PaO₂ estável quando comparados com pacientes com PaO₂ estável acima ou abaixo deste valor⁽⁶⁴⁾. Estes últimos resultados não justificariam o uso de oxigenoterapia noturna ou por 24 horas em pacientes com hipoxemia moderada. Os médicos devem ser cuidadosos na utilização de oxigenoterapia em pacientes com AOS associada, visto que já foi demonstrado que períodos de apnéia e hipopnéia podem ser prolongados e ocorrer com maior frequência durante a aplicação aguda de oxigênio em tais pacientes⁽⁶⁵⁾. Além disso, aumentos na PaCO₂, monitorados através da determinação de CO₂ transcutâneo durante a suplementação com oxigênio, têm sido considerados pequenos quando comparados a valores durante a vigília e não são progressivos durante

a noite⁽⁵⁹⁾. Entretanto, os médicos, ao prescrever oxigenoterapia a seus pacientes com DPOC, devem cuidadosamente monitorar clinicamente os pacientes (isto é, novas queixas tais como dores de cabeça pela manhã, insônia e SDE súbita) a fim de que quaisquer retenções de CO₂ sejam impedidas. Assim, é necessário que uma titulação de oxigênio cuidadosa e um acompanhamento adequado dos pacientes com DPOC sejam realizados, utilizando-se diferentes amostras para a gasometria arterial durante a vigília quando a retenção de dióxido de carbono for clinicamente suspeita. Devemos enfatizar, entretanto, que isto raramente torna-se um problema. O tipo de equipamento utilizado para a suplementação de oxigênio durante a noite parece não ser relevante, mas quando um equipamento de "on-demand delivery" for prescrito, deve-se cuidadosamente escolhê-lo através da avaliação de sua eficácia através da oximetria contínua noturna para garantir a eficácia do fornecimento de oxigênio. Alguns pesquisadores relataram melhora da qualidade do sono dos pacientes com a oxigenoterapia^(59,66). Entretanto, outros autores não conseguiram demonstrar qualquer melhora ao analisar a frequência de despertares⁽⁶⁷⁾.

b. Medicamentos: O papel do tratamento medicamentoso especificamente direcionado à hipoxemia noturna nos casos de DPOC ainda não foi bem definido. Sabe-se que alguns medicamentos melhoram os níveis de oxihemoglobina durante o sono, mas estes possuem efeitos colaterais indesejáveis. O gerenciamento mais recomendado é ser agressivo no tratamento da obstrução das vias aéreas de base, com medicamentos seguros a fim de reduzir os efeitos deletérios que o sono, particularmente o sono REM, tem sobre a ventilação e trocas gasosas em pacientes com DPOC.

1. Acetazolamida: Skatrud e Dempsey comparou o uso da acetazolamida com o do acetato de medroxiprogesterona em pacientes com DPOC. A acetazolamida melhorou a oxigenação arterial tanto durante o sono quanto na vigília⁽⁶⁸⁾. Seu padrão de efeitos colaterais, entretanto, limita seu uso crônico devido à ocorrência potencial de acidose, parestesias e nefrolitíase.

2. Bismesilato de almitrina: É um quimiorreceptor agonista periférico que melhora a PaO₂ durante a vigília. Seus efeitos estimulantes estão somente presentes com doses altas e são provavelmente mediados pelo mecanismo de inibição dos canais de potássio cálcio-dependentes. A almitrina aumenta a ventilação minuto.

Esta droga melhora o pareamento da relação ventilação/perfusão mesmo em doses baixas e causou melhora na oxigenação diurna e noturna

em pacientes com DPOC com um efeito menos pronunciado sobre a PaCO_2 ^(69,70). É sabido que este agente pode causar neuropatias periféricas e ainda é controverso se ele pode causar hipertensão pulmonar ao mesmo tempo. Ainda não está definida uma dosagem segura até o momento ⁽⁷¹⁾.

1. Broncodilatadores: Martin et al., num recente estudo randomizado, duplo cego e placebo controlado, relataram que o brometo de ipratrópio estava associado à melhora da oxigenação e da qualidade do sono de pacientes com DPOC sem retenção diurna de CO_2 ou com AOS concomitante ⁽⁷²⁾. Houve também uma melhora da qualidade subjetiva do sono e da falta de ar. Isto deve fazer com que os leitores se lembrem da importância do tratamento adequado das doenças pulmonares obstrutivas de base a fim de melhorar as trocas gasosas noturnas. Em relação aos agonistas beta-2, ainda não há dados suficientes para se chegar a uma conclusão segura quanto a seus efeitos contra anormalidades relacionadas ao sono.

2. Medroxiprogesterona: A redução da tensão arterial de CO_2 e a melhora dos níveis de oxigênio durante a vigília e o sono não REM foi demonstrada em pacientes com hipercapnia e DPOC com a utilização de medroxiprogesterona ⁽⁷³⁾. Um outro estudo com pacientes com DPOC revelou uma melhora limitada da saturação de oxigênio noturna quando comparado à ação da almitrina ⁽⁷⁴⁾. Parece que, apesar de alguma melhora, o papel deste agente é limitado, devido particularmente a seu padrão de efeitos colaterais.

5. Protriptilina: Estudos demonstraram uma melhora na oxigenação diurna e noturna em pacientes com DPOC ⁽⁷⁵⁾. A melhora da saturação noturna parece estar relacionada com a supressão do sono REM. Ainda não está claro se outros mecanismos estão envolvidos. São necessários mais dados quanto a segurança de sua utilização prolongada, com a determinação de quadros de morbi-mortalidade. É sabido que seus efeitos colaterais limitam o seu uso. Os riscos da supressão prolongada do sono REM ainda são uma preocupação teórica, e o rebote do sono REM com a retirada da droga parece estar associado à hipoxemia e à hipercapnia profundas, com riscos potencialmente sérios para os pacientes.

6. Teofilina: Berry et al. relataram melhora na saturação de oxigênio noturna e no CO_2 transcutâneo durante o sono não REM após a administração oral de teofilina em pacientes não hipercápnicos com DPOC ⁽⁷⁶⁾. Os mesmos efeitos não foram observados durante o sono REM. Mulloy & McNicholas relatou resultados similares em relação à oxigenação noturna ⁽⁷⁷⁾. Entretanto, uma piora significativa na

qualidade do sono foi descrita após a administração oral de teofilina ^(77,78). Ebden & Vathenen, estudando pacientes com DPOC por 3 noites consecutivas com administração intravenosa de teofilina, não conseguiu obter melhora significativa na oxigenação noturna destes pacientes ⁽⁷⁸⁾. Baseado nos dados atuais, o uso da teofilina para a melhora da oxigenação noturna de pacientes com DPOC ainda é controverso.

A utilização de outros medicamentos, tais como agentes sedativos e hipnóticos, em pacientes com DPOC deve ser cuidadosa, visto que os agentes benzodiazepínicos podem causar piora das respostas ventilatórias durante o sono, causando hipoxemia noturna e possível insuficiência respiratória aguda. Novos agentes hipnóticos como o zolpidem não tiveram os mesmos efeitos deletérios sobre a oxigenação noturna ou na gasometria arterial matutina quando administrado por 7 noites consecutivas numa série de pacientes com DPOC com hipercapnia estável ⁽⁷⁹⁾.

c. Treinamento dos músculos respiratórios: Pode ser útil para a melhora da reserva ventilatória durante o sono. São necessários mais dados para uma recomendação mais ampla.

d. Ventilação com pressão negativa: Apesar dos efeitos positivos sobre a gasometria arterial em pacientes com DPOC ^(80,81), Levy et al. relataram efeitos deletérios sobre as vias aéreas superiores durante o sono, causando colapso e obstrução das vias aéreas com prejuízo do sono ⁽⁸²⁾. Seu uso rotineiro tem sido desencorajado.

e. Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas (CPAP): Mezzanotte et al. relatou melhora na força e resistência dos músculos inspiratórios e melhor capacidade funcional em pacientes com DPOC tratados com CPAP noturna ⁽⁸³⁾. Mansfield & Naughton também relatou que a CPAP foi muito efetiva no tratamento de pacientes com DPOC e AOS concomitantes, com melhora da gasometria arterial e com a redução das taxas de hospitalização se os níveis adequados de CPAP fossem administrados e tolerados ⁽⁸⁴⁾. Posteriormente, observamos que o uso da ventilação com pressão positiva não invasiva (NPPV) pode ser mais benéfica para esta população, pelo menos quando utilizada por curtos períodos de tempo (dados não publicados). Entretanto, o uso de CPAP pode ser uma boa opção para pacientes com DPOC que apresentam apnéia obstrutiva do sono. Em tais casos, deve-se administrar oxigênio conforme necessário quando da titulação do CPAP para a manutenção dos níveis adequados de saturação.

f. Ventilação com pressão positiva não invasiva (NPPV): A NPPV pode ser administrada em pacientes com DPOC quando a otimização de sua doença e o

uso concomitante de oxigênio não causam a resolução adequada da dessaturação noturna. Estudos têm demonstrado um aumento no tempo de sono total sem alterações significativas do sono REM e não REM em pacientes com DPOC tratados com NPPV^(85,86). Parecia não haver uma melhora substancial na função respiratória destes pacientes, mas o número de hospitalizações durante o primeiro ano de utilização de NPPV foi significativamente menor⁽⁸⁷⁾. Meecham Jones et al. conseguiram demonstrar a melhora da PaCO₂ e PaO₂ diurnas após um período de 3 meses de uso da NPPV com oxigenoterapia noturna adicional, quando comparado ao uso isolado da oxigenoterapia em pacientes com hipercapnia diurna. Não houve diferenças entre os tipos de tratamento em relação à saturação de oxigênio noturna. Entretanto, houve indícios claros da melhoria da eficiência do sono e da qualidade de vida associados ao tratamento combinado⁽⁸⁸⁾. Embora haja controvérsia quanto ao tipo ideal de equipamento para o uso em pacientes com DPOC, alguns estudos relataram não haver grandes diferenças na correção da hipoventilação utilizando-se dispositivos de pressão ou de fluxo predeterminados^(89,90). Na prática clínica, dispositivos a pressão são geralmente favoráveis a pacientes com DPOC. Algumas das razões estão relacionadas com a melhoria do conforto e com a compensação de vazamentos através de aumentos do fluxo. As desvantagens são principalmente devido à variabilidade do volume corrente e do FIO₂ fornecido. Para a maioria dos pacientes, pressões inspiratórias abaixo de 20 cm H₂O são suficientes para a melhora do volume corrente e promover uma assistência ventilatória eficaz. Pressões acima destes limites são geralmente desnecessárias e, de qualquer forma, pouco toleradas. Uma frequência respiratória predeterminada pode ser necessária em alguns casos para garantir uma ventilação mínima. Isto pode ser feito pela utilização de um modo assistido (com disparo por pressão ou fluxo) ou controlado. Se os pacientes forem incapazes de disparar o ventilador, uma frequência de backup semelhante às frequências respiratórias durante o sono devem ser predeterminadas no aparelho. Frequências respiratórias inferiores são também bem toleradas e apresentam menor risco de hiperinsuflação.

Para auxiliar na sincronização entre paciente e ventilador, há uma opção para descontinuar a inspiração caso o fluxo aéreo se aproximar de zero. A disponibilidade de PEEP é também conveniente em pacientes com DPOC, pois eles freqüentemente têm PEEP intrínseco, com conseqüente aumento da necessidade de esforço para disparar o ventilador. O PEEP é também importante para tais dispositivos

porque não há orifício expiratório em separado e, portanto, a manutenção do PEEP reduzirá ou evitará respirar o CO₂ novamente. Ele também manterá a patência das vias aéreas durante o sono, uma consideração importante em pacientes com apnéia obstrutiva do sono. Por outro lado, aumentos no PEEP podem causar vazamento na máscara. Todas as vezes que um equipamento de ventilação for utilizado, é importante verificar o conforto do paciente. Sessões diurnas do equipamento para a adaptação do paciente a ele antes do estudo do padrão do sono são recomendadas. O NPPV pode piorar a hiperinsuflação e a avaliação subjetiva dos pacientes durante tais sessões é importante. Também é importante aumentar a adesão dos pacientes. Após o ajuste adequado do equipamento, é indicada uma polissonografia noturna completa^(56,57). Se não for possível, a oximetria noturna com amostras de gasometria arterial diurna com respiração espontânea pode auxiliar na determinação da eficácia da ventilação noturna. Uma redução nos níveis previamente elevados de PCO₂ deve ser esperada após o uso do dispositivo durante as primeiras noites. É recomendado um acompanhamento cuidadoso destes pacientes pelo especialista.

Recentemente, houve um relato em uma conferência consensual sobre questões quanto à indicação desta técnica terapêutica devido a preocupações com reembolsos⁽⁹¹⁾. Foi relatado que há dados suficientes que demonstram os efeitos favoráveis da NPPV em pacientes com DPOC, pela determinação das análises de gasometria arterial ou dados sobre a qualidade do sono. Embora dados significativos relacionando o uso da NPPV a longo prazo com a vantagem na sobrevida em comparação com a oxigenoterapia a longo prazo ainda não são disponíveis, o uso de NPPV em pacientes com DPOC e hipercapnia tem sido considerado benéfico.

OBSERVAÇÕES FINAIS

Está provavelmente estabelecido que o grau de dessaturação de oxigênio noturna não está relacionada a um aumento da mortalidade de pacientes com DPOC e que outros fatores associados com hipoxemia nestes pacientes devem ser considerados durante a sua avaliação e monitoramento. Problemas cardiovasculares devem ser observados visto que há um aumento de batimentos ectópicos durante o sono destes pacientes, apesar de não haver atualmente evidências de que isto tenha relevância clínica⁽⁹²⁾. Demonstramos, em um subgrupo limitado de pacientes, que dessaturações relacionadas ao sono REM têm um impacto sobre a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, comparável às do exercício máximo⁽⁹³⁾. Na verdade, a hipoxemia

noturna teve poucos impactos nos tecidos de pacientes com DPOC. Foram demonstrados níveis aumentados de eritropoietina pela manhã em pacientes com DPOC^(94,95). Os níveis noturnos de eritropoietina podem também subir nesta população de pacientes quando o nível de saturação de oxigênio noturna cai abaixo de 60%⁽⁹⁶⁾. Em um outro estudo, a massa de glóbulos vermelhos aumentou em pacientes com dessaturação de oxigênio noturna⁽⁹⁷⁾. Estes pacientes também apresentaram menor saturação de oxigênio diurna, o que pode justificar a diferença. Fitzpatrick et al. relataram aumentos na eritropoietina noturna somente em pacientes que apresentavam PaO₂ diurna inferior a 45 mmHg⁽⁹⁶⁾.

CONCLUSÕES

A doença pulmonar obstrutiva crônica é uma doença com alta prevalência associada a diversas anormalidades nas trocas gasosas e na fisiologia respiratória. A sobrevida a longo prazo destes pacientes é pequena devido à progressão da doença para a falência respiratória. O tratamento contra a dessaturação de oxigênio é uma parte aceita e importante do tratamento da fase aguda da DPOC. O uso crônico de oxigênio a longo prazo claramente traz benefícios aos pacientes com obstrução das vias aéreas e hipoxemia diurna mais severas, mas a relevância da hipoxemia noturna ainda não foi apropriadamente provada. A polissonografia noturna deve ser considerada para estes pacientes quando houver suspeita concomitante de apnéia obstrutiva do sono ou quando se considerar o uso de ventilação assistida. O uso domiciliar de oxigênio a longo prazo é o tratamento de escolha para a hipoxemia noturna em pacientes com DPOC e tem sido associada a um aumento na sobrevida. Entretanto, ainda não está esclarecida a contribuição exata da dessaturação noturna. Para pacientes com apnéia obstrutiva do sono associada, outras alternativas de tratamento, tal como o uso combinado de CPAP com suplementação de oxigênio devem ser considerados. A pressão positiva não invasiva parece ser uma alternativa melhor para pacientes com dessaturações noturnas que apresentam hipercapnia diurna apesar da oxigenoterapia a longo prazo e hipercapnia. Nenhuma medicação tem sido indicada no tratamento destes casos específicos, mas o tratamento adequado das doenças pulmonares de base é essencial e está associado à melhora da qualidade do sono. A importância do tratamento adequado da dessaturação noturna está sob investigação atualmente e outros estudos serão necessários para o estabelecimento da melhor estratégia terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Robin ED, Whaley RD, Crump CH. The nature of the respiratory acidosis of sleep and of the respiratory alkalosis of hepatic comas. *J Clin Invest* 1957;36:924 A.
2. Robin ED. Some interrelations between sleep and disease. *Arch Intern Med* 1958;102:669-75.
3. Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med* 1962;226:639-42.
4. Pierce AK, Jarrett CE, Werkle G. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1966;45:631-70
5. Koo KW, Sax DS, Snider GL. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1975;58:663-70.
6. Leitch AG, Clancy LJ, Leggett RJE et al. Arterial blood gas tensions, hydrogen ion, and electroencephalogram during sleep in patients with chronic ventilatory failure. *Thorax* 1976;31:730-6.
7. Coccagna G, Lugaresi E. Arterial blood gases and pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1978;1:117-24.
8. Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:341-5.
9. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996;109:387-94.
10. Fletcher EC, Miller J, Devine GW. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;92:604-8.
11. McKeon JL, Murree-Allen K and Saunders NA. Supplemental oxygen and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1989;44:184-8.
12. Fletcher ED, Luckett TA, Goodnight-White S. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1070-6.
13. Fletcher ED, Donner CR, Midgren B. Survival in COPD patients with the daytime PaO₂ > 60 mm Hg, with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992;101:649-55.
14. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126 : 429-33.
15. Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE et al. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;1:1-4.
16. Stradling JR, Lane DJ. Nocturnal hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci* 1983; 64:213-22.
17. McKeon JL, Murree-Allan K, Saunders NA. Prediction of oxygenation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1988;43:312-317.
18. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909-39.
19. Gothe V, Altose MD, Goldman MD et al. Effect of quiet sleep on resting and CO₂-stimulated breathing in humans. *J Appl Physiol* 1981;50:724-30.
20. White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985;59:384-91.

21. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B et al. Mechanics of the respiratory system and breathing during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;56:133-7.
22. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL et al. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983;45:773-7.
23. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985;59:328.
24. Douglas NJ, White DP, Pickett CK et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-44.
25. Robin ED, Whaley RD, Crump CH et al. Alveolar gas tensions, pulmonary ventilation and blood pH during physiologic sleep in normal subjects. *J Clin Invest* 1958;37:981
26. Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand Suppl* 1963;59:1.
27. Gould GA, Gugger M, Molloy J et al. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in man. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:874-877.
28. Krieger J, Turlot JC, Mangin P et al. Breathing during sleep in normal young and elderly subjects: hypopneas, apneas and correlated factors. *Sleep* 1983;6:108-20.
29. Gothe B, Goldman MD, Cherniak NS. Effect of progressive hypoxia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:97-102.
30. Tusiewicz K, Moldofsky H, Bryan AC. Mechanics of the rib cage and diaphragm during sleep. *J Appl Physiol* 1977;43:600
31. Stradling JR, Chadwick GA, Frew AJ. Changes in ventilation and its components in normal subjects during sleep. *Thorax* 1985; 40:364-70.
32. Berthon-Jones M and Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:632.
33. Douglas NJ, White DP, Weil JV et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:286.
34. White DP, Douglas NJ, Pickett CK. Hypoxic ventilatory response during sleep in normal women. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:530.
35. Berthon-Jones M and Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping adults. *J Appl Physiol* 1984;57:59-67.
36. Douglas NJ, White DP, Weil JV. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758
37. Bellville JW, Howland WS, Seed JC. The effect of sleep on the respiratory response to carbon dioxide. *Anesthesiology* 1959;20:628.
38. Orem J. Medullary respiratory neuron activity: relationship to tonic and phasic REM sleep. *J Appl Physiol* 1980;48:54-65.
39. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;66:9-77.
40. Ballard RD, Clover CW, Suh BY. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:945-951.
41. Whyte KF, Gugger M, Gould GA et al. Accuracy of the respiratory inductive plethysmograph in measuring tidal volume during sleep. *J Appl Physiol* 1991;71:1866-1871.
42. Ballard RD, Sutarik JM, Clover CW, Suh BY. Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:266-71.
43. Fletcher EC, Gray BA, Levin DC. Non apneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye movement sleep. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983;54:632-639.
44. Catterall JR, Calverley PMA, MacNee W. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985;59:1698-703.
45. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-36.
46. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S and Badr S. The occurrence of sleep-disorder breathing among middle-aged adults. *NEJM* 1993;328:1230-5.
47. Weitzblum E, Krieger J, Oswald M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992;15:S33-35.
48. Levi-Valensi P, Aubry P, Rida Z. Nocturnal hypoxemia and long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients with a daytime PaO₂ of 60-70 mmHg. *Lung* 1990;168:S770-775.
49. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-120.
50. Chaouat A, Weitzblum E, Kessler R et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Resp J* 1999;14:1002-8.
51. Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126 : 206-10.
52. Brezinova V, Catterall JR, Douglas NJ, Calverley PMA, Flenley DC. Night sleep of patients with chronic ventilatory failure and age-matched controls. Number and duration of EEG episode of intervening wakefulness and drowsiness. *Sleep* 1982; 52 : 123-30.
53. Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141 : 1055-70.
54. Orr WC, Shamma-Othman Z, Levin D et al. Persistent hypoxemia and excessive daytime sleepiness in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1997;97:583-5.
55. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A et al. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000;117:679-683.
56. Rodenstein DO, Levy P. To sleep, perchance to leak. *Eur Resp J* 1999;14:1241-3.
57. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Resp J* 1999;14:1251-7.
58. Fleetham JA, Mezon B, West P. Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:583-9.
59. Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G et al. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984;310:425-429.
60. Flick MR, Block AJ. Nocturnal versus diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;75:8-11.
61. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group/ Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.

62. Medical Research Council Working Party Report. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
63. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. The effect of short and long-term oxygen. *Chest* 1984;85:6-14.
64. Veale D, Chailleux E, Taytard A, Cardinaud JP. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Resp J* 1998;12:780-4.
65. Alford NJ, Fletcher EC, Nickeson D. Acute oxygen in patients with sleep apnea and COPD. *Chest* 1986;89:30-38.
66. Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ et al. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:206-10.
67. Fleetham JA, West P, Mezon B et al. Sleep, arousal and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1982;136:429-433.
68. Skatrud JB, Dempsey JA. Relative effectiveness of acetazolamide versus medroxyprogesterone acetate in correction of carbon dioxide retention. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:405-12.
69. Connaughton JJ, Douglas NJ, Morgan AD. Almitrine improves oxygenation when both awake and asleep in patients with hypoxia and carbon dioxide retention caused by chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:206-10. 70. Gothe B, Cherniak NS, Bachandrt RT et al. Long-term effects of almitrine bismesylate on oxygenation during wakefulness and sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1988;84:436-43.
71. Howard P. Hypoxia, almitrine and peripheral neuropathy. *Thorax* 1989;44:247-450.
72. Martin RJ, Bartelson BLB, Smith P. Effect of ipratropium bromide treatment on oxygen saturation and sleep quality in COPD. *Chest* 1999;115-1338-45.
73. Dolly FR, Block AJ. Medroxyprogesterone acetate and COPD. Effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest* 1983;84:394-8.
74. Daskalopoulou E, Patakas D, Tsara V, Zoglopitis F, Maniki E. Comparison of almitrine bismesylate and medroxyprogesterone acetate on oxygenation during wakefulness and sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1990;45:666-9.
75. Series F, Cormier Y. Effects of protriptyline on diurnal and nocturnal oxygenation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Int Med* 1990;113:507-11.
76. Berry RB, Desa MM, Branum JP. Effect of theophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:245-250.
77. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline improves gas exchange during rest, exercise and sleep in severe chronic obstructive pulmonary disease. *AM Rev Respir Dis* 1993;148:1030-6.
78. Ebden P, Vathenen AS. Does aminophylline improve nocturnal hypoxia in patients with chronic airflow obstruction? *Eur J Respir Dis* 1987;71:384-7
79. Girault C, Muir JF, Mihaltan F et al. Effects of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance and physical performance in patients with COPD. *Chest* 1996;110:1203-11.
80. Brown NMT, Marino WD. Effective daily intermittent rest of respiratory muscles in patients with severe chronic airflow limitation. *Chest* 1984;85:59-60S.
81. Cropp A, Di Marco AF. Effects of intermittent negative pressure ventilation on respiratory muscle function in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1056-61.
82. Levy RD, Bradley TD, Newman SL. Negative pressure ventilation: effects on ventilation during sleep in normal subjects. *Chest* 1989;95:95-9.
83. Mezzanotte WS, Tangel DJ, Fox AM. Nocturnal nasal continuous positive airway pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: influences on waking respiratory muscle function. *Chest* 1994;106:1100-8.
84. Mansfield D, Naughton MT. Effects of continuous positive airway pressure on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and sleep disordered breathing. *Respirology* 1999;4:365-70.
85. Jones SE, Packam S, Hebden M et al. Domiciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD: long-term follow up and effect on survival. *Thorax* 1998;53:495-498.
86. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:353-8.
87. Leger P, Bedicam JM, Cornette A. Nasal intermittent positive pressure ventilation: long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994;105:100-5.
88. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-44.
89. Meecham Jones DJ, Wedzichia JA. Comparison of pressure and volume preset nasal ventilator systems in stable chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1993;6:1060-4.
90. Elliott MW. A comparison of different modes of noninvasive ventilatory support: effects on ventilation and inspiratory muscle effort. *Anaesthesia* 1994;49:279-83.
91. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - A consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
92. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA et al. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985;78:28-34.
93. Miller ME, Garcia JF, Cohen RA. Diurnal levels of immunoreactive erythropoietin in normal subjects and subjects with chronic lung disease. *Br J Haematol* 1981;49:189-200.
94. Lévy P, Guilleminault C, Fagret D. Changes in Left Ventricular Ejection Fraction during REM sleep and exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep Apnea Syndrome. *Eur Resp J*, 1991;4:347-52.
95. Wedzicha JA, Cotes PM, Empey DW. Serum immunoreactive erythropoietin and hypoxic lung disease with and without polycythemia. *Clin Sci* 1985;69:413-22.
96. Fitzpatrick MG, Mackay T, Whyte KF et al. Nocturnal desaturation and serum erythropoietin. A study in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in normal subjects. *Clin Sci* 1993;84:319-24.